

文章编号:1004-616X(2001)03-0182-02

短篇报道 ·

## 长期低剂量苯接触对人体细胞免疫及微核形成的影响

张巧,陈小玉,吴逸明,马玉英,陈琛

(河南医科大学公共卫生学院劳动卫生学教研室,河南 郑州 450052)

**摘要:**目的与方法:为探讨长期低剂量苯接触对工人机体免疫系统的影响及其遗传毒性作用,采用淋巴细胞单抗致敏红细胞花环试验及微核试验,对44例油漆工人进行了T淋巴细胞亚群及淋巴细胞微核测定。结果:在苯接触者白细胞总数正常情况下,淋巴细胞亚群CD4<sup>+</sup>值无明显变化;CD3<sup>+</sup>及CD8<sup>+</sup>极显著增加( $P < 0.01$ );CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值明显下降( $P < 0.05$ )。外周血淋巴细胞微核率极显著高于对照组( $P < 0.01$ )。结论:长期低剂量苯接触可导致机体细胞免疫紊乱并可产生遗传毒性作用。

**关键词:**油漆工人;苯;T淋巴细胞亚群;微核

中图分类号:R392;R394 文献标识码:A

### EFFECT OF EXPOSING TO BENZENE AT LOW-DOSES FOR A LONG TERM ON CELLULAR IMMUNE AND MICRONUCLEUS GENERATION IN WORKER

ZHANG Qiao, CHEN Xiao-yu, WU Yi-ming, MA Yu-ying, CHEN Chen

(Department of Occupational Health, Henan Medical University, Zhengzhou 450052, China)

**Abstract: Purpose and Methods:** The effect exposing to benzene at low-dose for a long-term on immune system and genotoxicity, T lymphocyte subgroup and its micronucleus was examined in 44 painters with the garland test of RBC sensitized by T lymphocyte McAb. **Results:** there was no obvious change in CD4<sup>+</sup>. However, both CD3<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> were significantly risen up ( $P < 0.01$ ), and the CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> was obviously reduced ( $P < 0.05$ ). Micronucleus frequencies of peripheral blood lymphocytes were significantly higher in observation group than those in control group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Exposing to benzene at low-dose for a long-term can cause disorder in cellular immunity and result in genotoxicity.

**Key words:** painter; benzene; T lymphocyte subgroup; micronucleus

苯进入机体可产生多种生物学效应,其中包括对免疫系统的影响<sup>1~3</sup>及对机体产生遗传毒性作用<sup>4~6</sup>。随着科技的发展及生产工艺的改革,职业性苯接触的浓度已大大降低,致使急性中毒及症状明显的慢性中毒已较少见,因而低浓度苯接触所致的亚临床危害日益受到重视。为探讨长期低剂量苯接触给机体正常生理机能带来的影响,本文测定并分析了油漆工人外周血T淋巴细胞亚群及淋巴细胞微核(MN)分布情况。

### 1 材料与方法

1.1 观察对象 观察组为某汽车制造厂及某客运公司油漆工人44名,平均年龄34岁,平均工龄13年,接触苯浓度10~40 mg/m<sup>3</sup>,低于国家标准车间空气最高容许浓度40mg/m<sup>3</sup>。对照组为教师及学生共33人,平均年龄30岁,经体检身体健康。两组年龄构成比无显著性差异( $P > 0.05$ )。

1.2 主要试剂 淋巴细胞分离液(比重为1.077+0.002),由上海试剂二厂生产;T淋巴细胞亚群单抗

收稿日期:2000-08-07;修订日期:2000-11-20

作者简介:张巧(1965-),女,河南省郑州市人,讲师,主要研究职业肿瘤。

WuT<sub>3</sub>、WuT<sub>4</sub>、WuT<sub>8</sub> 致敏的红细胞花环试剂由卫生部武汉生物制品研究所提供;RPM -1 640 为 serva 公司产品;小牛血清由中国医学科学院血液研究所提供。

1.3 方法

1.3.1 常规法白细胞计数<sup>7</sup>。

1.3.2 常规法淋巴细胞分离<sup>8</sup>。

1.3.3 T 淋巴细胞亚群测定 根据试剂盒使用说明,将淋巴细胞调至 5 ×10<sup>6</sup> 细胞/ml,培养后与按要求配制的致敏红细胞悬液混合,4 过夜,制片固定, Giemsa 染色,镜检。结果判断:不同淋巴细胞周围以粘附 3 个以上相应红细胞者为花环试验阳性细胞。

共计数 200 个淋巴细胞。

1.3.4 外周血淋巴细胞微核检测 参考陈少华改良法<sup>9</sup>,每片计数 1 000 个细胞中的微核细胞数,并计算出各组平均含有微核细胞的千分率。

1.3.5 统计学处理 采用 Poisson 分布 U 检验法,显著性水平 定为 0.05。

2 结果

2.1 油漆工外周血 T 淋巴细胞亚群测定结果 表 1 显示,油漆工 CD3<sup>+</sup> 及 CD8<sup>+</sup> 值极显著高于对照组 ( P < 0.01 ), CD4<sup>+</sup> / CD8<sup>+</sup> 比值则显著低于对照组 ( P < 0.05 )。CD4<sup>+</sup> 无明显变化,白细胞总数及淋巴细胞百分率正常。

表 1. 油漆工外周血 T 淋巴细胞亚群测定结果

Table 1. Determination of peripheral blood T lymphocyte subgroups in painters( %,  $\bar{x} \pm s$ )

| group       | cases( n ) | No. of WBC ( ×10 <sup>9</sup> /L) | percentage of lymphocyte | CD3 <sup>+</sup> | CD4 <sup>+</sup> | CD8 <sup>+</sup> | CD4 <sup>+</sup> / CD8 <sup>+</sup> |
|-------------|------------|-----------------------------------|--------------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------------------------|
| control     | 33         | 6.3 ±1.3                          | 35.6 ±4.9                | 69.5 ±13.8       | 53.0 ±16.7       | 32.6 ±14.3       | 1.63 ±0.69                          |
| observation | 44         | 6.1 ±2.3                          | 37.4 ±0.8                | 82.6 ±8.4 **     | 56.3 ±13.6       | 44.3 ±13.4 **    | 1.27 ±0.50 *                        |

\* Compared with control, P < 0.05;

\*\* Compared with control, P < 0.01

2.2 油漆工外周血淋巴细胞 MN 测定结果 由表 2 可见,观察组外周血淋巴细胞 MN 率极显著高于对

照组 ( P < 0.01 ),且不同工龄组之间微核率也存在显著差异 ( P < 0.05 )。

表 2. 油漆工外周血淋巴细胞微核率

Table 2. Frequences of MN in peripheral blood lymphocytes in painters

| group       | length of servece (year) | cases(n) | No. of cell observed | MN frequencies( %) |
|-------------|--------------------------|----------|----------------------|--------------------|
| control     |                          | 33       | 33 ×1 000            | 0.18               |
| observation |                          | 44       | 44 ×1 000            | 1.61 *             |
|             | 2 ~ 10                   | 21       | 21 ×1 000            | 1.23 *             |
|             | 11 ~ 30                  | 23       | 23 ×1 000            | 1.92 *             |

\* Compared with control, P < 0.01;    Compared with 2 ~ 10 years standing, P < 0.05

3 讨论

T 淋巴细胞亚群,尤其是 CD4<sup>+</sup> / CD8<sup>+</sup> 比值是反映人体免疫系统内环境稳定的一个最主要指标,是由于 CD4<sup>+</sup> 与 CD8<sup>+</sup> 亚群的细微平衡决定了免疫反应的发生、发生的类型及发生的总效应<sup>10</sup>。本文证明,长期低剂量苯接触可使 CD8<sup>+</sup> 百分比极显著地增强,从而导致 CD4<sup>+</sup> / CD8<sup>+</sup> 比值显著下降。根据 T 淋巴细胞亚群功能分析,CD4<sup>+</sup> 包括有诱导 T 细胞 ( T ) 及辅助 T 细胞 ( T<sub>H</sub> ),其对免疫应答总的作用是产生增强效应,而 CD8<sup>+</sup> 除了含有产生免疫杀伤作用的 T 细

胞 ( T<sub>c</sub> ) 外,还有对免疫应答产生负效应的抑制 T 细胞 ( T<sub>s</sub> )。所以,由长期低剂量苯接触所引起的 CD8<sup>+</sup> 亚群增多而导致的 CD4<sup>+</sup> / CD8<sup>+</sup> 比值降低,无疑对机体的总体免疫水平将产生一定的抑制效应。本研究结果还提示,这种效应是在不影响白细胞总体水平的前提下产生的,因此,长期低剂量苯接触虽未导致临床症状,但其产生的亚临床危害同样应引起人们的重视。

本文对长期低剂量接触苯的油漆工人外周血淋巴细胞微核分布进行了观察。结果表明,观察组微核

文章编号:1004 - 616X(2001)03 - 0184 - 02

短篇报道 ·

## 醋氯芬酸对大鼠致畸作用

周立国,周谟炯

(华中科技大学同济医学院药学院,湖北 武汉 430030)

**摘要:**目的:在大鼠胚胎器官形成期连续给予醋氯芬酸,观察是否引起母体毒性和胚胎毒性反应。方法:设4.5 mg/(kg·bw·d)、7.5 mg/(kg·bw·d)和10.5 mg/(kg·bw·d)(相当于临床用药的1.5倍、2.5倍和3.5倍)3个剂量组,阳性对照组给予浓鱼肝油5 ml/(kg·bw·d),阴性对照组给予0.5%羧甲基纤维素溶液。结果:10.5 mg/(kg·bw·d)的高剂量组有1只孕鼠和2只晚期胎鼠死亡,1只孕鼠子宫出血,吸收胎率也明显高于阴性对照组( $P < 0.01$ )。结论:醋氯芬酸对大鼠有一定的胚胎毒作用。

**关键词:**醋氯芬酸;致畸作用;大白鼠

中图分类号:R971

文献标识码:A

醋氯芬酸是国内某单位合成的非甾体抗炎镇痛新药。为使本品早日进入临床,我们按新药临床前研究指导原则对其进行了致畸敏感期毒性试验。

### 1 材料与方法

**1.1 材料** 醋氯芬酸由国内某单位提供,Wistar 大白鼠(性成熟),由同济医科大学实验动物学部提供(合格证号:TJLA-111),浓鱼肝油购自武汉市医药公司,厦门鱼肝油厂出品。

#### 1.2 方法<sup>1</sup>

选用100~120 d龄Wistar 处女鼠125只,体重200~250 g,雄鼠50只,体重250~300 g,在本动物

室饲养1周后,按2:1(雌:雄)合笼交配,每日上午检查阴栓和精子。发现阴栓和精子者定为受孕第0 d,至孕鼠达到实验设计要求的数目为止(每组20只)。孕鼠随机分为5组,分别给予醋氯芬酸4.5 mg/(kg·bw·d),7.5 mg/(kg·bw·d)和10.5 mg/(kg·bw·d),阳性对照组给予浓鱼肝油5 ml/(kg·bw·d),阴性对照组给予0.5%羧甲基纤维素溶液。所有受试动物在妊娠6~15 d每天按时灌胃一次。记录实验动物症状。

孕鼠于第0 d、3 d、7 d、10 d、13 d、16 d和20 d称体重,并按体重变化调整给药量。第20 d颈椎脱臼处死孕鼠,按常规进行各项检查。

收稿日期:2000-01-21;修订日期:2001-01-15

作者简介:周立国(1946-),男(土家族),湖北鹤峰县人,副教授,研究方向:主要从事新药毒理学的研究。

发生率极显著高于对照组,且随工龄延长,其微核率也显著增加,提示长期低剂量苯接触不仅可致遗传毒性效应,而且还可产生该效应的蓄积现象。

### 参考文献:

- 1 Aoyama K. Effect of benzene inhalation on lymphocyte subpopulations and immune response in mice J. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1986, 85:92~101.
- 2 周玲,凡恩来. 苯作业工人细胞免疫功能的变化 J. *职业医学*, 1987, 14(6):54~55.
- 3 张秀霞,苍永兰. 苯中毒患者及苯、二甲苯作业工人的细胞免疫 J. *中华劳动卫生职业病杂志*, 1988, (64):232~233.
- 4 Dean BJ. Recent findings on the genetic toxicology of benzene, tolu-

en, xylenes and phenols J. *Mutat Res*, 1985, 154:153~181.

- 5 Sorsa M, Yager JW. *Cytogenetics M*. 1st ed. Berlin: S pringer-Verlag, 1987~360.
- 6 Aksoy M. *Benzene carcinogenicity M*. 1st ed. Boca Raton: CRC Press, 1988, 113~144.
- 7 李影林. *中华医学检验全书 M*. 第1版. 北京:人民卫生出版社, 1996, 199~200.
- 8 赵武述,陈仁,卞志强. *现代临床免疫学 M*. 第1版. 北京:人民军医出版社, 1994, 130~131.
- 9 陈少华. 淋巴细胞微核制片改良法 J. *福建医学院学报*, 1992, 26(4):365~366.
- 10 宋君理. T细胞亚群分布的测定及其临床意义 J. *国外医学临床生物化学分册*, 1988, 10(4):1~3.